

# GAZZETTA UFFICIALE



## DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Venerdì, 28 febbraio 1997

SI PUBBLICA TUTTI  
I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA  
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85001

La **Gazzetta Ufficiale**, oltre alla **Serie generale**, pubblica quattro **Serie speciali**, ciascuna contraddistinta con autonoma numerazione:

- 1ª Serie speciale: *Corte costituzionale* (pubblicata il mercoledì)
- 2ª Serie speciale: *Comunità europee* (pubblicata il lunedì e il giovedì)
- 3ª Serie speciale: *Regioni* (pubblicata il sabato)
- 4ª Serie speciale: *Concorsi ed esami* (pubblicata il martedì e il venerdì)

### AVVISO AGLI ABBONATI

Si comunica che sono in corso di spedizione i bollettini di c/c postale premarcati e predisposti per il rinnovo degli abbonamenti 1997 alla **Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana**.

Allo scopo di facilitare le operazioni di rinnovo, i signori abbonati sono pregati di voler utilizzare i suddetti bollettini.

### SOMMARIO

#### LEGGI, DECRETI E ORDINANZE PRESIDENZIALI

##### DECRETO LEGISLATIVO 24 febbraio 1997, n. 29.

Sanzioni in materia di classificazione delle carcasse bovine, in attuazione dei regolamenti CEE 1186/90 del Consiglio del 7 maggio 1990 e CEE 344/91 della Commissione del 13 febbraio 1991 . . . . . Pag. 4

#### DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

Ministero delle finanze

##### DECRETO 11 febbraio 1997.

Accertamento del periodo di mancato o irregolare funzionamento della conservatoria dei registri immobiliari di Sanremo. . . . . Pag. 5

##### DECRETO 19 febbraio 1997.

Accertamento del periodo di irregolare funzionamento dell'ufficio del registro successioni e atti giudiziari di Firenze Pag. 5

Ministero dei lavori pubblici

##### DECRETO 30 gennaio 1997.

Determinazione del costo base di produzione a metro quadrato degli immobili ultimati nel periodo settembre-dicembre 1992 e per gli anni 1993, 1994, 1995 . . . . . Pag. 6

Ministero  
per i beni culturali e ambientali

##### DECRETO 13 dicembre 1996.

Rettifica al decreto ministeriale 15 ottobre 1985 di rettifica al decreto ministeriale 22 maggio 1985 relativo alla dichiarazione di notevole interesse pubblico riguardante i Monti Lucretili nei comuni di Orvinio, Pozzaglia Sabina, Poggio Moiano, Monteleone Sabino e Scandriglia . . . . . Pag. 6

**Ministero della difesa**

DECRETO 12 febbraio 1997.

Modificazioni al decreto ministeriale 30 settembre 1966 già modificato con decreto ministeriale 11 dicembre 1974 relativo alla costituzione, ordinamento e attribuzioni dell'ufficio amministrazioni speciali del Ministero della difesa . . . . . Pag. 7

**Ministero del tesoro**

DECRETO 30 gennaio 1997.

Rideterminazione per l'anno 1993 del fondo comune regionale di cui all'art. 8 della legge n. 281/1970, e successive modificazioni ed integrazioni, in conseguenza delle modifiche intervenute nel gettito 1993 delle tasse automobilistiche di cui all'art. 23, comma 1, lettere a), b) e c) del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 504, e delle quote annuali nette da attribuire alle regioni a statuto ordinario a titolo di fondo comune per gli anni 1993, 1994 e 1995 . . . . . Pag. 8

DECRETO 20 febbraio 1997.

Riapertura delle operazioni di sottoscrizione dei certificati di credito del Tesoro «zero coupon» (CTZ-18) con decorrenza 15 gennaio 1997 e scadenza 15 luglio 1998, quinta e sesta tranche. . . . . Pag. 17

DECRETO 20 febbraio 1997.

Riapertura delle operazioni di sottoscrizione dei certificati di credito del Tesoro «zero coupon» (CTZ-24) con decorrenza 15 gennaio 1997 e scadenza 15 gennaio 1999, settima e ottava tranche . . . . . Pag. 18

**Ministero del lavoro  
e della previdenza sociale**

DECRETO 14 febbraio 1997.

Scioglimento di alcune società cooperative edilizie. . . . . Pag. 19

DECRETO 15 febbraio 1997.

Scioglimento della società cooperativa «Finanziari casa - Fin.Ca», in Reggio Emilia . . . . . Pag. 20

**Ministero delle poste  
e delle telecomunicazioni**

DECRETO 16 dicembre 1996.

Approvazione delle modalità di pagamento della somma di lire diecimila dovute all'erario per il rilascio della licenza di esercizio di impianto radiotelefonico a bordo delle unità da diporto che non effettuano traffico di corrispondenza pubblica, delle navi da pesca inferiori a 300 tonnellate di stazza lorda e degli aeromobili civili. . . . . Pag. 21

**Ministero dell'università  
e della ricerca scientifica e tecnologica**

DECRETO 23 dicembre 1996.

Procedure relative alla concessione dei contributi finalizzati alle iniziative delle attività di ricerca e di qualificazione e formazione di risorse umane orientate alle esigenze delle attività produttive. . . . . Pag. 21

**DECRETI E DELIBERE DI COMITATI DI MINISTRI****Comitato interministeriale  
per la programmazione economica**

DELIBERAZIONE 18 dicembre 1996.

Definizione, coordinamento e finanziamento, ai sensi dell'art. 3, comma 2, della legge 16 aprile 1987, n. 183, del programma degli interventi finanziari relativi all'iniziativa comunitaria pesca per il periodo 1996-1998 . . . . . Pag. 24

DELIBERAZIONE 18 dicembre 1996.

Definizione, coordinamento e finanziamento, ai sensi dell'art. 3, comma 2, della legge 16 aprile 1987, n. 183, del programma per l'anno 1995, degli interventi finanziari, relativi alle iniziative pilota, di cui all'art. 6 del regolamento CEE n. 2084/93. . . . . Pag. 26

DELIBERAZIONE 18 dicembre 1996.

Definizione, coordinamento e finanziamento, ai sensi dell'art. 3, comma 2, della legge 16 aprile 1987, n. 183, del programma degli interventi finanziari da effettuarsi nel 1996 nel settore della protezione delle foreste contro l'inquinamento atmosferico e contro gli incendi . . . . . Pag. 27

DELIBERAZIONE 20 dicembre 1996.

Un albero per ogni neonato. Riparto fondi anno 1996. Legge n. 113 del 29 gennaio 1992 . . . . . Pag. 29

**DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ****Istituto per la vigilanza sulle assicurazioni private  
e di interesse collettivo**

PROVVEDIMENTO 20 febbraio 1997.

Decadenza dall'autorizzazione all'esercizio dell'attività assicurativa e riassicurativa nel ramo credito della Mediolanum assicurazioni S.p.a., in Milano . . . . . Pag. 30

**ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI**

**Ministero degli affari esteri:** Rilascio di exequatur . Pag. 31

**Ministero dell'interno:**

Conferimento di onorificenza al valor civile . Pag. 31

Conferimento di onorificenze al merito civile . . . Pag. 31

**Ministero del tesoro:**

Inizio della consegna dei buoni del Tesoro poliennali 7,50% - 1° ottobre 1996-1999 (codice 036777) . . . . . Pag. 31

Inizio della consegna dei buoni del Tesoro poliennali 7,75% - 15 settembre 1996-2001 (codice 036778) . . . . . Pag. 31

Cambi di riferimento del 27 febbraio 1997 rilevati a titolo indicativo, ai sensi della legge 12 agosto 1993, n. 312. . . . . Pag. 31

**Ministero della sanità:**

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Gonal-F - Follitropina alfa». . . . . Pag. 31

Autorizzazioni all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano (modificazioni di autorizzazioni già concesse) . . . . . Pag. 46

**Ministero delle risorse agricole, alimentari e forestali:** Comunicazione relativo all'accollo da parte dello Stato di garanzie prestate da soci di cooperative agricole in stato di accertata insolvenza a favore delle cooperative medesime . . . . . Pag. 46

**Ministero delle finanze:**

Bollettino ufficiale della lotteria nazionale del 47° Festival della canzone italiana di Sanremo, della Sartiglia di Oristano e del Carnevale di Acireale 1997 . . . . . Pag. 46

Rateazione di imposte dirette erariali dovute dalla società «La Buona Stampa S.p.a.», in Ercolano . . . . . Pag. 47

Concessioni di dilazione del versamento delle entrate dovute da titolari del servizio di riscossione dei tributi . . . . . Pag. 47

**Ministero del lavoro e della previdenza sociale:** Provvedimenti concernenti le società cooperative . . . . . Pag. 47

**Ministero della difesa:** Passaggio dal demanio al patrimonio dello Stato di immobili nel comune di Catona . . . . . Pag. 47

**Ministero per i beni culturali e ambientali:** Autorizzazione al centro studi Piero Gobetti, in Torino, ad accettare una donazione . . . . . Pag. 47

**Banca d'Italia:** Nomina del commissario straordinario e dei componenti il comitato di sorveglianza della Controlfida Italia Sim S.p.a., in Milano . . . . . Pag. 47

**Università di Bari:** Vacanza di un posto di professore universitario di ruolo di seconda fascia da coprire mediante trasferimento . . . . . Pag. 48

**RETTIFICHE****ERRATA-CORRIGE**

**Comunicato relativo all'avviso del Ministero della sanità concernente: «Autorizzazioni alla produzione di specialità medicinali per uso umano presso officine di terzi».** (Avviso pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 300 del 23 dicembre 1996) . . . . . Pag. 48

# LEGGI, DECRETI E ORDINANZE PRESIDENZIALI

DECRETO LEGISLATIVO 24 febbraio 1997, n. 29.

Sanzioni in materia di classificazione delle carcasse bovine, in attuazione dei regolamenti CEE 1186/90 del Consiglio del 7 maggio 1990 e CEE 344/91 della Commissione del 13 febbraio 1991.

## IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Visto l'articolo 7 della legge 6 febbraio 1996, n. 52 (legge comunitaria per il 1994), recante delega al Governo per la disciplina sanzionatoria di violazione di disposizioni comunitarie;

Visti i regolamenti (CEE) n. 1186/90 del Consiglio del 7 maggio 1990, e n. 344/91 della Commissione del 13 febbraio 1991;

Visto il decreto del Ministro delle risorse agricole, alimentari e forestali del 6 maggio 1996, n. 482, recante attribuzione alle regioni delle funzioni di controllo sull'obbligo della classificazione commerciale delle carcasse e mezzene di animali macellati negli stabilimenti riconosciuti in attuazione del regolamento CEE n. 1186/90 del Consiglio e del regolamento CEE n. 344/91 della Commissione;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 21 febbraio 1997;

Sulla proposta del Ministro di grazia e giustizia, di concerto con il Ministro delle risorse agricole, alimentari e forestali;

EMANA

il seguente decreto legislativo:

### Art. 1.

1. Salvo che il fatto costituisca reato, il tecnico classificatore che viola l'obbligo di identificazione e di classificazione delle carcasse o mezzene di animali macellati è punito con la sanzione amministrativa del pagamento di una somma da lire 5 milioni a lire 30 milioni.

2. Salvo che il fatto costituisca reato, i titolari degli stabilimenti e gli altri soggetti obbligati in base alle specifiche normative comunitarie che non rilevano i prezzi di mercato delle carcasse o mezzene classificate o che non

trasmettono i relativi dati al Ministero delle risorse agricole, alimentari e forestali sono puniti con la sanzione amministrativa del pagamento di una somma da lire 3 milioni a lire 18 milioni.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 24 febbraio 1997

SCALFARO

PRODI, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

FLICK, *Ministro di grazia e giustizia*

PINTO, *Ministro delle risorse agricole, alimentari e forestali*

Visto, il Guardasigilli: FLICK

## NOTE

### AVVERTENZA:

Il testo delle note qui pubblicato è stato redatto ai sensi dell'art. 10, comma 3, del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con D.P.R. 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni di legge alle quali è operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

### Note alle premesse:

— L'art. 76 della Costituzione regola la delega al Governo dell'esercizio della funzione legislativa e stabilisce che essa non può avvenire se non con determinazione di principi e criteri direttivi e soltanto per tempo limitato e per oggetti definiti.

— L'art. 87, comma quinto, della Costituzione conferisce al Presidente della Repubblica il potere di promulgare le leggi e di emanare i decreti aventi valore di legge e i regolamenti.

— La legge n. 52/1996 reca: «Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - legge comunitaria 1994». Si trascrive il testo del relativo art. 7:





materiale, il decreto ministeriale del 22 maggio 1985 pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 176 del 27 luglio 1985 e relativo alla dichiarazione di notevole interesse pubblico riguardante i Monti Lucretili nei comuni di Orvinio, Pozzaglia Sabino, Poggio Moiano, Monteleone Sabino e Scandriglia;

Viste le note n. 16102 del 19 luglio 1995 e n. 26486 del 1° aprile 1996 con le quali la Soprintendenza per i beni ambientali ed architettonici del Lazio ha evidenziato che nel predetto decreto ministeriale del 15 ottobre 1985 per mero errore materiale si è verificata una inesattezza nella descrizione dei confini dell'area denominata «Monti Lucretili» ed ha pertanto richiesto la formale rettifica dello stesso decreto;

Esaminati gli atti e ritenuto pertanto di dover procedere a detta rettifica;

Decreta:

Il sopracitato decreto ministeriale 15 ottobre 1985 pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 255 del 29 ottobre 1985 con il quale è stato rettificato, per mero errore materiale, il decreto ministeriale del 22 maggio 1985 pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 176 del 27 luglio 1985 e relativo alla dichiarazione di notevole interesse pubblico riguardante i Monti Lucretili nei comuni di Orvinio, Pozzaglia Sabino, Poggio Moiano, Monteleone Sabino e Scandriglia, nella descrizione della delimitazione è così rettificato:

a pagina 7785 della *Gazzetta Ufficiale*, prima colonna, rigo 16 la parola «Ticinese» è sostituita dalla parola «Licinese» e alla medesima pagina 7785, prima colonna, rigo 18 la parola «provinciale» è sostituita dalla parola «statale».

La soprintendenza per i beni ambientali e architettonici del Lazio provvederà a che copia della *Gazzetta Ufficiale* contenente il presente decreto venga affissa ai sensi e per gli effetti dell'art. 4 della legge 29 giugno 1939 n. 1497 e dell'art. 12 del regolamento 3 giugno 1940 n. 1357 all'albo dei comuni interessati e che copia della *Gazzetta Ufficiale* stessa, con relativa planimetria da allegare, venga depositata presso i competenti uffici dei medesimi comuni.

Avverso il presente atto è ammessa proposizione di ricorso giurisdizionale avanti al tribunale amministrativo regionale del Lazio, secondo le modalità di cui alla legge 6 dicembre 1971 n. 1034, ovvero è ammesso ricorso straordinario al Capo dello Stato, ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 24 novembre 1971 n. 1199, rispettivamente entro sessanta e centoventi giorni dalla data di avvenuta notificazione del presente atto.

Roma, 13 dicembre 1996

Il Sottosegretario di Stato: BORDON

Registrato alla Corte dei conti il 27 gennaio 1997  
Registro n. 1 Beni culturali, foglia n. 26

97A1513

## MINISTERO DELLA DIFESA

DECRETO 12 febbraio 1997.

Modificazioni al decreto ministeriale 30 settembre 1966 già modificato con decreto ministeriale 11 dicembre 1974 relativo alla costituzione, ordinamento e attribuzioni dell'ufficio amministrazioni speciali del Ministero della difesa.

### IL MINISTRO DELLA DIFESA

Visto il decreto ministeriale 30 settembre 1966 (*Gazzetta Ufficiale* n. 281 del 10 novembre 1966), come modificato dal decreto ministeriale 11 dicembre 1974 (*Gazzetta Ufficiale* n. 337 del 27 dicembre 1974), concernente la costituzione, l'ordinamento e le attribuzioni dell'ufficio amministrazioni speciali del Ministero della difesa;

Visto il decreto ministeriale 8 luglio 1996 (*Gazzetta Ufficiale* n. 166 del 17 luglio 1996), recante modifiche all'art. 2 del citato decreto ministeriale 30 settembre 1966, come modificato dal decreto ministeriale 11 dicembre 1974, concernente la costituzione, l'ordinamento e le attribuzioni dell'ufficio amministrazioni speciali del Ministero della difesa;

Considerato che in detto decreto ministeriale in data 8 luglio 1996 non si era tenuto conto delle modifiche apportate ai compiti dell'Ufficio amministrazioni speciali per effetto delle disposizioni contenute nella legge 20 febbraio 1981 (istituzione delle direzioni di amministrazione dell'Esercito, della Marina e dell'Aeronautica) e nei decreti ministeriali 29 maggio 1982 (costituzione del Quartier generale italiano presso il Comando forze alleate Sud-Europa in ente dipendente amministrativamente dalla Direzione di amministrazione interforze), 6 luglio 1984 (soppressione dei magazzini a resa del conto giudiziale) e 30 marzo 1985 (costituzione in ente della sezione amministrativa dello Stato maggiore della Difesa);

Ritenuto pertanto, di dover modificare il citato provvedimento in data 8 luglio 1996;

Decreta:

#### Art. 1.

1. L'art. 2 del decreto ministeriale 30 settembre 1966, come modificato dai decreti ministeriali 11 dicembre 1974 e 8 luglio 1996, è sostituito dal seguente:

«Art. 2. — L'ordinamento e le attribuzioni dell'Ufficio amministrazioni speciali sono stabiliti come segue:

- a) sezione segreteria: compiti di segreteria;
- b) sezione conti: bilancio, coordinamento e resa dei conti; servizio di cassa;
- c) sezione assegni: corresponsabile delle competenze metropolitane al personale in servizio presso gli uffici degli addetti militari, navali ed aeronautici ed al personale militare in servizio presso l'ufficio amministrazioni speciali del Ministero della difesa;

d) sezione addetti militari, navali ed aeronautici: liquidazione del trattamento economico in valuta estera spettante al personale militare e civile in servizio presso gli uffici degli addetti militari, navali ed aeronautici. Finanziamento dei detti uffici e riscontro dei relativi rendiconti;

e) sezioni missioni all'estero: liquidazione e pagamento delle indennità di missione all'estero al personale militare e civile delle tre Forze armate che si reca all'estero;

f) sezione cooperazione internazionale: gestione dei fondi per il funzionamento delle delegazioni all'estero per assistenza tecnica e per le attività della cooperazione internazionale;

g) sezione servizi generali: operazioni amministrative e contabili relative alle spese generali e particolari per il funzionamento del Ministero della difesa, nonché per esigenze comunque non attinenti al trattamento economico del personale, affidate dal Ministro all'ufficio amministrazioni speciali con proprio decreto;

h) sezioni materiali: tenuta della contabilità dei materiali in carico all'Ufficio, agli enti centrali interforze e ai distaccamenti all'estero».

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 12 febbraio 1997

Il Ministro: ANDREATTA

97A1490

## MINISTERO DEL TESORO

DECRETO 30 gennaio 1997.

**Rideterminazione per l'anno 1993 del fondo comune regionale di cui all'art. 8 della legge n. 281/1970, e successive modificazioni ed integrazioni, in conseguenza delle modifiche intervenute nel gettito 1993 delle tasse automobilistiche di cui all'art. 23, comma 1, lettere a), b) e c) del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 504, e delle quote annuali nette da attribuire alle regioni a statuto ordinario a titolo di fondo comune per gli anni 1993, 1994 e 1995.**

### L'ISPETTORE GENERALE CAPO

DELL'ISPettorato GENERALE  
DEL SETTORE PUBBLICO ALLARGATO

Vista legge 16 maggio 1970, n. 281, concernente provvedimenti finanziari per l'attuazione delle regioni a statuto ordinario;

Visto l'art. 1, ultimo comma, della citata legge n. 281/1970, il quale attribuisce alle regioni quote del gettito di alcuni tributi erariali mediante la costituzione di apposito fondo comune;

Visto l'art. 8, primo e secondo comma, della stessa legge n. 281/1970 che determina le quote dei tributi anzidetti stabilendone la commisurazione all'ammontare complessivo dei versamenti in conto competenza e residui, relativi al territorio delle regioni a statuto ordinario ed affluiti alle sezioni di tesoreria provinciale dello Stato nel penultimo anno finanziario antecedente a quello della devoluzione, al netto dei rimborsi per qualsiasi causa effettuati nel medesimo anno;

Visto l'art. 4, comma 5, della legge 23 dicembre 1992, n. 500 (legge finanziaria 1993) il quale ha ridotto, a decorrere dall'anno 1993, al 3,10 per cento la quota dell'imposta di fabbricazione sugli olii minerali di cui alla lettera a), comma 1, dell'art. 8 della citata legge n. 281/1970;

Visto il successivo comma 6 del medesimo art. 4 della legge n. 500/1992, il quale prevede, tra l'altro, che il fondo comune determinato ai sensi dell'art. 8 della legge n. 281/1970, è comprensivo delle somme di cui al precedente comma 2 e viene ripartito con decreto del Ministro del tesoro in modo da assicurare a ciascuna regione, unitamente alle entrate spettanti ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera c), della legge 23 ottobre 1992, n. 421, le stesse risorse complessivamente attribuite a titolo di fondo comune per l'anno 1992;

Visto il decreto n. 108351 del 9 febbraio 1993 (registrato alla Corte dei Conti l'8 marzo 1993 - registro n. 6 Tesoro, foglio n. 80), con il quale ai sensi della legge n. 281/1970 e dell'art. 4, comma 5, della legge n. 500/1992, è stato provveduto, tra l'altro, a determinare in complessive lire 3.422.254.000.000 il fondo comune da attribuire alle regioni a statuto ordinario per l'anno 1993;

Visto il decreto n. 155109 del 9 giugno 1994 (registrato alla ragioneria centrale presso il Ministero del tesoro il 17 giugno 1994 e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 161 del 12 luglio 1994), con il quale è stato provveduto ai sensi dell'art. 4, comma 6, della legge n. 500/1992, alla ripartizione tra le regioni a statuto ordinario del fondo comune alle stesse spettanti per l'anno 1993, come sopra determinato, tenuto conto del gettito delle entrate ex art. 4, comma 1, lettera c), della legge n. 421/1992, così come comunicato dall'ACI con la nota n. 81 del 13 maggio 1994;

Considerato che, successivamente all'emanazione del predetto decreto di riparto, l'ACI, con nota n. 253694 dell'11 maggio 1995, ha provveduto a trasmettere nuovi prospetti contenenti i dati definitivi delle entrate spettanti alle regioni a statuto ordinario ai sensi del già richiamato art. 4, comma 1, lettera c), della legge n. 421/1992, relativi all'anno 1993, secondo la distinzione individuata dall'art. 23, comma 1, lettere a), b) e c) del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 504;

Considerato che i predetti dati si discostano da quelli analoghi trasmessi con la predetta nota n. 81 del 13 maggio 1994, sulla base dei quali era stato provveduto, con il citato decreto n. 155109 del 9 giugno 1994, ad effettuare la ripartizione del fondo comune 1993 tra le regioni a statuto ordinario;





**RIPARTIZIONE TRA LE REGIONI E L'ERARIO DELLA TASSA AUTOMOBILISTICA 1992  
DI CUI AL DPR 5.2.1953, N. 39 E SUCCESSIVE MODIFICAZIONI**

(al netto del compenso A.C.I.)

Prospetto n 1

R E G I O N I	GETTITO (1)	COMPONENTE REGIONI (2)	COMPONENTE ERARIO (3) = (1) - (2)	RIPARTIZIONE PERCENTUALE		
				REGIONE (4)	ERARIO (5)	TOTALE (6)
01 PIEMONTE	393.546.091.654	205.963.246.522	187.582.845.132	52,3352285513	47,6647714487	100,0000000000
02 LOMBARDIA	778.684.515.378	407.537.108.747	371.147.406.631	52,3366139558	47,6633860442	100,0000000000
03 VENETO	386.390.742.498	202.260.058.916	184.130.683.582	52,3459898673	47,6540101327	100,0000000000
04 LIGURIA	149.862.137.563	78.454.008.969	71.408.128.594	52,3507873602	47,6492126398	100,0000000000
05 EMILIA ROMAGNA	448.272.853.473	234.754.428.248	213.518.425.225	52,3686470035	47,6313529965	100,0000000000
06 TOSCANA	385.196.170.450	201.699.632.444	183.496.538.006	52,3628342952	47,6371657048	100,0000000000
07 UMBRIA	80.818.670.825	42.311.068.639	38.507.602.186	52,3530864924	47,6469135076	100,0000000000
08 MARCHE	120.009.988.459	62.830.896.824	57.179.091.635	52,3547228283	47,6452771717	100,0000000000
09 LAZIO	496.220.810.550	259.824.591.541	236.396.219.009	52,3606801684	47,6393198316	100,0000000000
10 ABRUZZO	118.284.045.446	61.968.653.856	56.315.391.590	52,3896977165	47,6103022835	100,0000000000
11 MOLISE	21.056.598.863	9.477.994.267	11.578.604.596	45,0119904390	54,9880095610	100,0000000000
12 CAMPANIA	275.746.512.283	124.298.061.496	151.448.450.787	45,0769297014	54,9230702986	100,0000000000
13 PUGLIA	239.323.436.445	125.390.302.583	113.933.133.862	52,3936579073	47,6063420927	100,0000000000
14 BASILICATA	40.169.210.322	20.089.835.804	20.079.374.518	50,0130215231	49,9869784769	100,0000000000
15 CALABRIA	103.356.238.054	54.127.062.105	49.229.175.949	52,3694197120	47,6305802880	100,0000000000
<b>TOTALE</b>	<b>4.036.938.022.263</b>	<b>2.090.986.950.961</b>	<b>1.945.951.071.302</b>			

(1) - Dati comunicati dall'ACI nell'ambito della nota n. 81 del 13.5.1994.

**FONDO COMUNE REGIONALE 1993**  
**Rideterminazione quote ex Erario**

Prospetto n. 2

REGIONI	GETTITO 1993				
	TASSA AUTOMOBILISTICA				TASSA SPECIALE (ex ERARIO) (5)
	COMPLESSIVA (1)	QUOTE EX ERARIO (in %) (2)	QUOTE EX ERARIO (in VALORE) (3)	SOPRATASSA ANNUALE (ex ERARIO) (4)	
01 PIEMONTE	410.104.747.969	47,6647714487	195.475.490.820	81.199.219.077	13.684.014.257
02 LOMBARDIA	908.242.809.856	47,6633860442	432.899.276.680	186.157.324.044	27.118.644.071
03 VENETO	441.729.904.220	47,6540101327	210.502.013.316	95.357.617.030	30.466.663.070
04 LIGURIA	133.127.973.114	47,6492126398	63.434.430.992	22.888.121.353	3.412.996.368
05 EMILIA-ROMAGNA	424.521.201.974	47,6313529965	202.205.192.257	87.013.999.689	33.615.845.370
06 TOSCANA	329.116.171.531	47,6371657048	156.781.615.994	61.221.633.811	13.658.106.445
07 UMBRIA	83.760.497.702	47,6469135076	39.909.291.894	22.370.062.661	5.905.757.027
08 MARCHE	136.075.156.556	47,6452771717	64.833.385.503	31.621.519.542	13.142.136.972
09 LAZIO	450.113.361.761	47,6393198316	214.430.944.014	128.386.785.417	19.971.777.149
10 ABRUZZO	100.368.802.213	47,6103022835	47.785.890.132	30.437.059.913	6.702.039.480
11 MOLISE	20.001.818.921	54,9880095610	10.998.602.101	9.818.854.941	1.223.258.481
12 CAMPANIA	248.932.814.635	54,9230702986	136.721.544.778	118.252.834.390	18.487.064.177
13 PUGLIA	227.353.359.924	47,6063420927	108.234.618.285	99.355.003.863	15.686.051.961
14 BASILICATA	39.039.522.708	49,9869784769	19.514.677.814	18.571.814.659	1.890.592.679
15 CALABRIA	107.330.495.195	47,6305802880	51.122.137.687	42.317.110.955	2.963.403.161
<b>T O T A L E</b>	<b>4.059.818.638.279</b>		<b>1.954.849.112.267</b>	<b>1.034.968.961.345</b>	<b>207.928.350.668</b>
					<b>3.197.746.424.280</b>

(1) (4) e (5) - Dati comunicati dall'ACI con nota n. 253694 dell'11.5.1995, secondo la distinzione individuata dall'art. 23, comma 1, lett. a), b) e c), del D L.vo 504/1992.

## FONDO COMUNE REGIONALE 1993

## Rideterminazione fondo lordo

Prospetto n. 3

REGIONI		FONDO COMUNE 1992	TASSE AUTOMOBILISTICHE 1993 QUOTE EX ERARIO	FONDO COMUNE 1993 RIDETERMINATO
		(1)	(2)	(3) = (1) - (2)
01	PIEMONTE	528.802.760.477	290.358.724.154	238.444.036.323
02	LOMBARDIA	943.710.149.510	646.175.244.795	297.534.904.715
03	VENETO	498.159.501.131	336.326.293.416	161.833.207.715
04	LIGURIA	207.987.070.185	89.735.548.713	118.251.521.472
05	EMILIA-ROMAGNA	497.621.886.806	322.835.037.316	174.786.849.490
06	TOSCANA	437.909.534.031	231.661.356.250	206.248.177.781
07	UMBRIA	149.415.912.301	68.185.111.582	81.230.800.719
08	MARCHE	221.955.538.834	109.597.042.017	112.358.496.817
09	LAZIO	580.182.503.100	362.789.506.580	217.392.996.520
10	ABRUZZO	228.788.914.535	84.924.989.525	143.863.925.010
11	MOLISE	84.278.849.839	22.040.715.523	62.238.134.316
12	CAMPANIA	942.068.194.896	273.461.443.345	668.606.751.551
13	PUGLIA	692.247.053.010	223.275.674.109	468.971.378.901
14	BASILICATA	161.548.658.454	39.977.085.152	121.571.573.302
15	CALABRIA	457.323.472.891	96.402.651.803	360.920.821.088
T O T A L E		6.632.000.000.000	3.197.746.424.280	3.434.253.575.720

(1) Importi determinati con DM. 159845 del 17.8.1992 (G.U. n. 224 del 23.9.1992), ai sensi dell'art. 5, comma 3, della legge 31.12.1991, n. 415 (L.F. '92), come modificato dall'art. 1, comma 3, del DL. 11.7.1992, n. 333, convertito in legge 8.8.1992, n. 359.

(2) Vedi colonna 6, prospetto n. 2

**FONDO COMUNE REGIONALE 1993**  
**Rideterminazione quote annuali nette**

Prospetto n 4

REGIONI	FONDO COMUNE 1993 RIDETERMINATO (1)	RECUPERO FONDO NAZIONALE TRASPORTI (2)	RECUPERI PARTICOLARI (3)	QUOTE ANNUALI NETTE RIDETERMINATE (4) = (1) - (2) - (3)
01 PIEMONTE	238.444.036.323	44.941.024.000	-	193.503.012.323
02 LOMBARDIA	297.534.904.715	139.590.000.000	-	157.944.904.715
03 VENETO	161.833.207.715	36.700.000.000	-	125.133.207.715
04 LIGURIA	118.251.521.472	9.842.000.000	-	108.409.521.472
05 EMILIA-ROMAGNA	174.786.849.490	21.300.000.000	-	153.486.849.490
06 TOSCANA	206.248.177.781	44.619.258.000	-	161.628.919.781
07 UMBRIA	81.230.800.719	1.982.683.000	-	79.248.117.719
08 MARCHE	112.358.496.817	20.635.541.000	-	91.722.955.817
09 LAZIO	217.392.996.520	1.800.000.000	-	215.592.996.520
10 ABRUZZO	143.863.925.010	16.283.087.000	-	127.580.838.010
11 MOLISE	62.238.134.316	5.291.000.000	-	56.947.134.316
12 CAMPANIA	668.606.751.551	104.545.491.000	-	564.061.260.551
13 PUGLIA	468.971.378.901	54.081.728.000	60.277.646.387	354.612.004.514
14 BASILICATA	121.571.573.302	12.760.170.000	-	108.811.403.302
15 CALABRIA	360.920.821.088	17.400.000.000	-	343.520.821.088
<b>T O T A L E</b>	<b>3.434.253.575.720</b>	<b>531.771.982.000</b>	<b>60.277.646.387</b>	<b>2.842.203.947.333</b>

(2) Ai sensi dell'art. 9 della legge 10 aprile 1981, n. 151.

(3) Ai sensi dell'art. 20 della legge 19 marzo 1993, n. 68

## FONDO COMUNE REGIONALE 1994

Rideterminazione fondo lordo

REGIONI		FONDO COMUNE 1993 RIDETERMINATO (1)	FONDO COMUNE 1994 (2)	RECUPERO FONDO NAZIONALE TRASPORTI (3)	RECUPERI PARTICOLARI (4)	FONDO COMUNE 1994 QUOTE ANNUALI RIDETERMINATE (5) = (2) - (3) - (4)
01	PIEMONTE	238.444.036.323	254.411.193.595	44.941.024.000	-	209.470.169.595
02	LOMBARDIA	297.534.904.715	317.459.020.624	139.590.000.000	-	177.869.020.624
03	VENETO	161.833.207.715	172.670.200.408	36.700.000.000	-	135.970.200.408
04	LIGURIA	118.251.521.472	126.170.111.805	9.842.000.000	-	116.328.111.805
05	EMILIA-ROMAGNA	174.786.849.490	186.491.269.353	21.300.000.000	-	165.191.269.353
06	TOSCANA	206.248.177.781	220.059.372.821	44.619.258.000	-	175.440.114.821
07	UMBRIA	81.230.800.719	86.670.336.932	1.982.683.000	-	84.687.653.932
08	MARCHE	112.358.496.817	119.882.466.874	20.635.541.000	-	99.246.925.874
09	LAZIO	217.392.996.520	231.950.492.773	1.800.000.000	-	230.150.492.773
10	ABRUZZO	143.863.925.010	153.497.623.348	16.283.087.000	-	137.214.536.348
11	MOLISE	62.238.134.316	66.405.846.347	5.291.000.000	-	61.114.846.347
12	CAMPANIA	668.606.751.551	713.379.308.331	104.545.491.000	-	608.833.817.331
13	PUGLIA	468.971.378.901	500.375.560.270	54.081.728.000	60.277.646.387	386.016.185.883
14	BASILICATA	121.571.573.302	129.712.487.458	12.760.170.000	-	116.952.317.458
15	CALABRIA	360.920.821.088	385.089.509.061	17.400.000.000	-	367.689.509.061
TOTALE		3.434.253.575.720	3.664.224.800.000	531.771.982.000	60.277.646.387	3.072.175.171.613

Prospetto n. 5

(2) Proporzionalmente alla colonna (1)

(3) Ai sensi dell'art. 9 della legge 10 aprile 1981, n. 151

(4) Ai sensi dell'art. 20 della legge 19 marzo 1993, n. 68



























Soggetti	N. progetto	Reg.to n. 2157/92	Reg.to n. 2158/92	Totale
Veneto . . . . .	96.61.IT.004		773,1	773,1
Toscana . . . . .	96.06.IT.005	600,0		600,0
	96.61.IT.005		624,7	624,7
Abruzzo . . . . .	96.61.IT.007		680,0	680,0
Puglia	96.61.IT.010		547,4	547,4
Calabria . . . . .	96.61.IT.011		4497,0	4497,0
	96.61.IT.012			
Sicilia	95.61.IT.015		1.000,0	1.000,0
M.R.A.A.F.:				
- Corpo forestale dello Stato. . . . .	96.61.IT.002		3.053,0	3.053,0
- C.F.S. Italia 1 (Rete Indefo). . . . .	96.60.IT.001	180,0		180,0
- C.F.S. Italia 2 (Ambiente Italia)	96.60.IT.003	266,0		266,0
Totale . . .		1.046,0	12.647,6	13.693,6

97A1520

DELIBERAZIONE 20 dicembre 1996.

Un albero per ogni neonato. Riparto fondi anno 1996. Legge n. 113 del 29 gennaio 1992.

#### IL COMITATO INTERMINISTERIALE PER LA PROGRAMMAZIONE ECONOMICA

Vista la legge n. 113 del 29 gennaio 1992, concernente l'obbligo per il comune di residenza di porre a dimora un albero per ogni neonato;

Vista la legge 28 dicembre 1995, n. 549, art. 3, comma 1, che stabilisce la cessazione del finanziamento a favore delle regioni a statuto ordinario per quel che riguarda l'attuazione della legge 29 gennaio 1992, n. 113;

Vista la legge 23 agosto 1988 n. 400, ed in particolare l'art. 12, che istituisce la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome;

Vista la direttiva del Presidente del Consiglio dei Ministri pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 15 del 20 gennaio 1992 relativa alla gestione del bilancio dello Stato e degli enti del settore pubblico allargato per il 1992 ed in particolare le disposizioni relative alle spese in conto capitale previste da leggi pluriennali;

Vista la legge 28 dicembre 1995, n. 551, «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 1996 e bilancio pluriennale per il triennio 1996-1998» ed in

particolare il cap. 8253 - «Categoria XII Trasferimenti» dello stato di previsione del Ministero delle risorse agricole, alimentari e forestali nel quale sono iscritti lire 826 milioni da assegnare alle regioni e province autonome per l'attuazione della legge n. 113/1992;

Considerato che all'onere derivante dall'attuazione della legge n. 113/1992 per l'anno 1996 si provvede mediante l'apposito stanziamento iscritto nel capitolo n. 8253 dello stato di previsione per l'anno finanziario 1996 del Ministero delle risorse agricole, alimentari e forestali;

Vista la proposta di riparto per l'anno 1996 presentata dal Ministro delle risorse agricole, alimentari e forestali con nota n. 41003 del 30 ottobre 1996;

Considerato che su detto piano di riparto la Conferenza Stato-regioni di cui all'art. 12 della legge n. 400/1988 ha espresso il previsto parere nella seduta del 19 dicembre 1996;

Udita la proposta del Ministro del bilancio e della programmazione economica;

Delibera:

Per l'attuazione degli interventi di cui alla legge n. 113/1992, è approvato il sottoindicato piano di riparto dei fondi recati per l'anno 1996 tra le regioni a statuto speciale e le province autonome di Trento e Bolzano.





ALLEGATO I

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GONAL-F® 75

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

GONAL-F® contiene 75 UI di ormone follicolostimolante ricombinante umano (Follitropina alfa p-INN), ottenuto da cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO), mediante tecniche di ingegneria genetica, con un'attività specifica compresa tra 7000-14000 UI FSH/mg\*.

\* Tale range per l'attività specifica riflette l'imprecisione del saggio biologico impiegato nella determinazione del titolo, piuttosto che la variabilità del prodotto.

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili). Dopo la ricostituzione con il diluente, GONAL-F® ha un pH compreso tra 6.5 e 7.5.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE****4.1 Indicazioni terapeutiche**

(i) GONAL-F® è indicato in donne con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico) che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.

(ii) GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione della superovulazione nei programmi di fecondazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET- GIFT- ZIFT).

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

GONAL-F® deve essere somministrato per via sottocutanea.

Il prodotto liofilizzato va ricostituito immediatamente prima dell'uso con il solvente annesso alla confezione; al fine di evitare l'iniezione di un volume eccessivo, è possibile ricostituire fino a 3 fiale/flacone di GONAL-F® 75 in 1 ml di diluente.

**Pazienti con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico):**

L'obiettivo del trattamento è quello di stimolare la maturazione di un singolo follicolo di Graaf che andrà incontro ad ovulazione dopo somministrazione di gonadotropina corionica (HCG). Il trattamento con il farmaco può essere effettuato con iniezioni giornaliere e la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo.

La posologia va adattata caso per caso in base alla risposta individuale che va valutata attraverso lo studio ecografico delle dimensioni del follicolo e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F® che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera non deve superare le 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto: il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F® è necessario somministrare da 5000 a 10000 UI di HCG in unica somministrazione: è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F® e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Avvertenze). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita:

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (HCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.

Comunemente si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica.

Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare.

Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

L'esperienza acquisita nella FIVET indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

L'equivalenza in termini di attività biologica del GONAL-F® con preparazioni contenenti FSH di origine urinaria non è stata definitivamente accertata. Tuttavia la valutazione clinica del GONAL-F® indica che i dosaggi del prodotto, i regimi di somministrazione e le procedure di monitoraggio non dovrebbero differire da quelle attualmente adottate per le preparazioni contenenti FSH di origine urinaria.

### 4.3 Controindicazioni

GONAL-F® è controindicato nei casi di:

- gravidanza
- ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell'ovaio policistico
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio
- dell'utero e della mammella
- tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi
- ipersensibilità già nota all'ormone follicolostimolante

GONAL-F® è controindicato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza

fibromi uterini incompatibili con una gravidanza

#### 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere adeguatamente verificata l'infertilità di coppia e dovrebbero essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti dovrebbero essere esaminate per verificare eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipotalamici o ipofisari ed effettuare la terapia del caso. Le pazienti sottoposte alla stimolazione dello sviluppo follicolare presentano un rischio maggiore di iperstimolazione a causa dell'eccessiva risposta estrogenica e dello sviluppo follicolare multiplo. Nelle tecniche di riproduzione assistita l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può tuttavia ridurre l'incidenza dell'iperstimolazione. L'iperstimolazione ovarica può divenire un evento clinico serio caratterizzato da larghe cisti che possono facilmente rompersi. Una significativa iperstimolazione dovuta ad un'eccessiva risposta ovarica può essere evitata se non viene somministrato l'hCG per indurre l'ovulazione. E' consigliabile in questi casi non somministrare hCG e consigliare la paziente di astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ultrasuoni, prima e durante la terapia di stimolazione, specialmente nelle pazienti che presentano la Sindrome dell'Ovaio Policistico.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di ovociti/embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze multiple e nascite gemellari è aumentata in rapporto ai concepimenti fisiologici.

Si raccomanda l'esecuzione di ecografie pelviche ed il dosaggio dei livelli sierici di estradiolo al fine di ridurre i rischi di sindrome da iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple. I principali fattori di rischio nelle pazienti anovulatorie sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 900 pg/ml e dalla dimostrazione ecografica di più di tre follicoli di diametro uguale o superiore a 14 mm. Nelle tecniche di riproduzione assistita i principali fattori di rischio sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 3000 pg/ml e dalla presenza di 20 o più follicoli di diametro uguale o superiore a 12 mm. Quando i livelli di estradiolo superano 5500 pg/ml, in presenza di 40 o più follicoli, è opportuno evitare la somministrazione della hCG.

L'aderenza ai dosaggi raccomandati, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia possono minimizzare l'incidenza di iperstimolazione ovarica e gravidanze multiple (vedere punti 4.2 e 4.8).

La frequenza di aborto è più alta rispetto alla popolazione normale, ma è simile alla frequenza riscontrata in donne con altri problemi di fertilità.

Non sono stati descritti casi di ipersensibilità al GONAL-F®, tuttavia non è possibile escludere l'insorgenza di reazioni di natura anafilattica soprattutto in pazienti con anamnesi positiva per fenomeni di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di prodotti a base di gonadotropine. In questa categoria di pazienti la prima somministrazione di Gonal-F®, dovrebbe essere preferibilmente eseguita in ambiente medico con la disponibilità di apparecchiature per la rianimazione cardiopolmonare. L'autosomministrazione di Gonal-F® dovrebbe essere consentita esclusivamente a pazienti ben motivate, adeguatamente addestrate e con la disponibilità di accesso ai consigli di un esperto.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

L'uso concomitante di GONAL-F® con altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere una adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.

GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

#### 4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

GONAL-F® non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

#### 4.8 Effetti indesiderati

A seguito di terapia con GONAL-F® sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).

Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica che può verificarsi con un'incidenza superiore nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico ed una valutazione ecografica. In considerazione di quanto precedentemente detto, quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si deve rinunciare al trattamento con hCG per l'induzione dell'ovulazione. In questo modo verrebbero ridotte le possibilità di sviluppare la sindrome dell'iperstimolazione ovarica.

L'incidenza di gravidanze multiple è aumentata dal GONAL-F® in confronto al concepimento naturale. La maggioranza dei concepimenti multipli è risultata essere gemellare; nella fecondazione in vitro è in relazione al numero di embrioni trasferiti.

In uno studio clinico pazienti con anovulazione affette da infertilità di tipo II secondo la classificazione OMS sono state trattate con GONAL-F® seguendo un protocollo "a basse dosi" che prevedeva la somministrazione di 75 UI di FSH/die per un massimo di 14 giorni fino al raggiungimento di un adeguato sviluppo follicolare. Se dopo 14 giorni di terapia non si registrava un adeguato sviluppo follicolare la dose giornaliera veniva aumentata di 37,5 UI/die.

Qualunque successivo incremento del dosaggio poteva essere effettuato solo dopo 7 giorni di trattamento e l'incremento non era mai superiore a 37,5 UI di FSH.

Su 110 pazienti trattate per un totale di 263 cicli, è stato osservato un solo caso di sindrome da iperstimolazione ovarica (0,4 %). L'8% delle gravidanze cliniche ed il 6% dei parti sono risultati multipli.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F®/hCG.

La frequenza di aborto è paragonabile a quella riscontrata nelle pazienti affette da altri problemi di fertilità. In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

Durante gli studi clinici il 24% dei pazienti ha riportato una o più reazioni locali di grado da moderato a grave in seguito all'iniezione di GONAL-F®. Tra queste la più frequente è stata il dolore. Tali reazioni comparse soprattutto nei primi giorni di trattamento non hanno richiesto trattamenti specifici né interruzione della terapia.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati descritti effetti di sovradosaggio dovuti a GONAL-F®, tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione così come descritto nel capitolo Avvertenze e Precauzioni.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Gonadotropine, codice ATC: G03G

GONAL-F® è ormone follicolostimolante umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica in cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO). Il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione per via endovenosa, GONAL-F® si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminato con una emivita terminale di circa 1 giorno.

Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute la concentrazione di GONAL-F® allo stadio stazionario si raggiunge entro 3-4 giorni ed è 3 volte superiore a quella che si ottiene dopo somministrazione singola.

GONAL-F® stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In un ampio spettro di studi di tossicologia, acuta e cronica (fino a 13 settimane) negli animali (cani, gatti, scimmie) e di mutagenesi non sono stati riscontrati effetti degni di rilievo.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di r-hFSH ( $\geq 40$  UI/Kg/al giorno) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità.

Somministrato a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/Kg/al giorno) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con hMG di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-F® è controindicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Sodio fosfato bibasico biidrato  
Sodio fosfato monobasico biidrato  
Acido fosforico  
Idrossido di sodio

### **6.2 Incompatibilità**

Non esistono incompatibilità chimiche con GONAL-F®

### **6.3 Periodo di stabilità**

Il prodotto liofilizzato è stabile per 24 mesi conservato a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

#### Polvere liofilizzata

Tipo: fiale o flaconi in vetro neutro bianco

Contenuto: follitropina alfa 75  
saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato  
sodio fosfato monobasico biidrato  
acido fosforico  
idrossido di sodio  
azoto

#### Fiala di solvente

Tipo: fiale in vetro neutro bianco

Contenuto: acqua per iniettabili 1 ml

**6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)**

GONAL-F® é presentato in contenitori monodose.

Per ridurre al minimo le potenziali perdite di FSH per assorbimento alla siringa, GONAL-F® dovrebbe preferibilmente essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ARES-SERONO ( EUROPE) Ltd  
112 Harley Street  
LONDON W1N 1AF  
INGHILTERRA

**8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

<b>No. nel Registro Comunitario</b>	<b>Dosaggi e presentazione del prodotto medicinale</b>
EU/1/95/001/001	75 IU - 1 fiala liof. + 1 fiala solv.
EU/1/95/001/002	75 IU - 3 fiale liof. + 3 fiale solv.
EU/1/95/001/003	75 IU - 5 fiale liof. + 5 fiale solv.
EU/1/95/001/004	75 IU - 10 fiale liof. + 10 fiale solv.
EU/1/95/001/005	75 IU - 1 flac. liof. + 1 fiala solv.
EU/1/95/001/006	75 IU - 3 flac. liof. + 3 fiale solv.
EU/1/95/001/007	75 IU - 5 flac. liof. + 5 fiale solv.
EU/1/95/001/008	75 IU - 10 flac. liof. + 10 fiale solv.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

20 Ottobre 1995.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL-F® 150

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

GONAL-F® contiene 150 UI di ormone follicolostimolante ricombinante umano (Follitropina alfa p-INN), ottenuto da cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO), mediante tecniche di ingegneria genetica, con un'attività specifica compresa tra 7000-14000 UI FSH/mg\*.

\* Tale range per l'attività specifica riflette l'imprecisione del saggio biologico impiegato nella determinazione del titolo, piuttosto che la variabilità del prodotto.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili). Dopo la ricostituzione con il diluente, GONAL-F® ha un pH compreso tra 6.5 e 7.5.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

(i) GONAL-F® è indicato in donne con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico) che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.

(ii) GONAL-F® è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione della superovulazione nei programmi di fecondazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET- GIFT- ZIFT).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

GONAL-F® deve essere somministrato per via sottocutanea.

Il prodotto liofilizzato va ricostituito immediatamente prima dell'uso con il solvente annesso alla confezione; al fine di evitare l'iniezione di un volume eccessivo, è possibile ricostituire fino a 3 fiale/flacone di GONAL-F® 150 in 1 ml di diluente.

#### Pazienti con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico):

L'obiettivo del trattamento è quello di stimolare la maturazione di un singolo follicolo di Graaf che andrà incontro ad ovulazione dopo somministrazione di gonadotropina corionica (HCG). Il trattamento con il farmaco può essere effettuato con iniezioni giornaliere e la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo.

La posologia va adattata caso per caso in base alla risposta individuale che va valutata attraverso lo studio ecografico delle dimensioni del follicolo e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F® che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera non deve superare le 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto: il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F® è necessario somministrare da 5000 a 10000 UI di HCG in unica somministrazione: è preferibile che la

paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F® e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Avvertenze). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita:

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (HCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F®.

Comunemente si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica.

Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare.

Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F® per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

L'esperienza acquisita nella FIVET indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

L'equivalenza in termini di attività biologica del GONAL-F® con preparazioni contenenti FSH di origine urinaria non è stata definitivamente accertata. Tuttavia la valutazione clinica del GONAL-F® indica che i dosaggi del prodotto, i regimi di somministrazione e le procedure di monitoraggio non dovrebbero differire da quelle attualmente adottate per le preparazioni contenenti FSH di origine urinaria.

#### **4.3 Controindicazioni**

GONAL-F® è controindicato nei casi di:

- gravidanza
- ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell'ovaio policistico
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio
- dell'utero e della mammella
- tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi
- ipersensibilità già nota all'ormone follicolostimolante

GONAL-F® è controindicato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:

- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza
- fibromi uterini incompatibili con una gravidanza

#### 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere adeguatamente verificata l'infertilità di coppia e dovrebbero essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti dovrebbero essere esaminate per verificare eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipotalamici o ipofisari ed effettuare la terapia del caso. Le pazienti sottoposte alla stimolazione dello sviluppo follicolare presentano un rischio maggiore di iperstimolazione a causa dell'eccessiva risposta estrogenica e dello sviluppo follicolare multiplo. Nelle tecniche di riproduzione assistita l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può tuttavia ridurre l'incidenza dell'iperstimolazione. L'iperstimolazione ovarica può divenire un evento clinico serio caratterizzato da larghe cisti che possono facilmente rompersi. Una significativa iperstimolazione dovuta ad un'eccessiva risposta ovarica può essere evitata se non viene somministrato l'hCG per indurre l'ovulazione. E' consigliabile in questi casi non somministrare hCG e consigliare la paziente di astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ultrasuoni, prima e durante la terapia di stimolazione, specialmente nelle pazienti che presentano la Sindrome dell'Ovaio Policistico.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di ovociti/embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze multiple e nascite gemellari è aumentata in rapporto ai concepimenti fisiologici.

Si raccomanda l'esecuzione di ecografie pelviche ed il dosaggio dei livelli sierici di estradiolo al fine di ridurre i rischi di sindrome da iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple. I principali fattori di rischio nelle pazienti anovulatorie sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 900 pg/ml e dalla dimostrazione ecografica di più di tre follicoli di diametro uguale o superiore a 14 mm. Nelle tecniche di riproduzione assistita i principali fattori di rischio sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 3000 pg/ml e dalla presenza di 20 o più follicoli di diametro uguale o superiore a 12 mm. Quando i livelli di estradiolo superano 5500 pg/ml, in presenza di 40 o più follicoli, è opportuno evitare la somministrazione della hCG.

L'aderenza ai dosaggi raccomandati, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia possono minimizzare l'incidenza di iperstimolazione ovarica e gravidanze multiple (vedere punti 4.2 e 4.8).

La frequenza di aborto è più alta rispetto alla popolazione normale, ma è simile alla frequenza riscontrata in donne con altri problemi di fertilità.

Non sono stati descritti casi di ipersensibilità al GONAL-F®, tuttavia non è possibile escludere l'insorgenza di reazioni di natura anafilattica soprattutto in pazienti con anamnesi positiva per fenomeni di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di prodotti a base di gonadotropine. In questa categoria di pazienti la prima somministrazione di Gonal-F®, dovrebbe essere preferibilmente eseguita in ambiente medico con la disponibilità di apparecchiature per la rianimazione cardio-polmonare. L'autosomministrazione di Gonal-F® dovrebbe essere consentita esclusivamente a pazienti ben motivate, adeguatamente addestrate e con la disponibilità di accesso ai consigli di un esperto.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

L'uso concomitante di GONAL-F® con altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F® necessario per ottenere una adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F® ed altri farmaci.

GONAL-F® non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

#### 4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

GONAL-F® non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

GONAL-F® non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

#### 4.8 Effetti indesiderati

A seguito di terapia con GONAL-F® sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).

Il trattamento con GONAL-F® comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica che può verificarsi con un'incidenza superiore nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico ed una valutazione ecografica. In considerazione di quanto precedentemente detto, quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si deve rinunciare al trattamento con hCG per l'induzione dell'ovulazione. In questo modo verrebbero ridotte le possibilità di sviluppare la sindrome dell'iperstimolazione ovarica.

L'incidenza di gravidanze multiple è aumentata dal GONAL-F® in confronto al concepimento naturale. La maggioranza dei concepimenti multipli è risultata essere gemellare; nella fecondazione in vitro è in relazione al numero di embrioni trasferiti.

In uno studio clinico pazienti con anovulazione affette da infertilità di tipo II secondo la classificazione OMS sono state trattate con GONAL-F® seguendo un protocollo "a basse dosi" che prevedeva la somministrazione di 75 UI di FSH/die per un massimo di 14 giorni fino al raggiungimento di un adeguato sviluppo follicolare. Se dopo 14 giorni di terapia non si registrava un adeguato sviluppo follicolare la dose giornaliera veniva aumentata di 37,5 UI /die.

Qualunque successivo incremento del dosaggio poteva essere effettuato solo dopo 7 giorni di trattamento e l'incremento non era mai superiore a 37,5 UI di FSH.

Su 110 pazienti trattate per un totale di 252 cicli, è stato osservato un solo caso di sindrome da iperstimolazione ovarica ( 0,4 %). L'8% delle gravidanze cliniche ed il 6% dei parti sono risultati multipli.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F® /hCG.

La frequenza di aborto è paragonabile a quella riscontrata nelle pazienti affette da altri problemi di fertilità. In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

Durante gli studi clinici il 24% dei pazienti ha riportato una o più reazioni locali di grado da moderato a grave in seguito all'iniezione di GONAL-F®. Tra queste la più frequente è stata il dolore. Tali reazioni comparse soprattutto nei primi giorni di trattamento non hanno richiesto trattamenti specifici né interruzione della terapia.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati descritti effetti di sovradosaggio dovuti a GONAL-F®. tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione così come descritto nel capitolo Avvertenze e Precauzioni.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Gonadotropine, codice ATC: G03G

GONAL-F® è ormone follicolostimolante umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica in cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO). Il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, GONAL-F® si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminato con una emivita terminale di circa 1 giorno.

Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute la concentrazione di GONAL-F® allo stadio stazionario si raggiunge entro 3-4 giorni ed è 3 volte superiore a quella che si ottiene dopo somministrazione singola.

GONAL-F® stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In un ampio spettro di studi di tossicologia, acuta e cronica (fino a 13 settimane) negli animali (cani, gatti, scimmie) e di mutagenesi non sono stati riscontrati effetti degni di rilievo.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di r-hFSH ( $\geq 40$  UI/Kg/al giorno) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità.

Somministrato a dosi elevate ( $\geq 5$  UI/Kg/al giorno) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con hMG di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-F® è controindicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Sodio fosfato bibasico biidrato  
Sodio fosfato monobasico biidrato  
Acido fosforico  
Idrossido di sodio

### **6.2 Incompatibilità**

Non esistono incompatibilità chimiche con GONAL-F®.

### **6.3 Periodo di stabilità**

Il prodotto liofilizzato è stabile per 24 mesi conservato a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

#### Polvere liofilizzata

Tipo: fiale o flaconi in vetro neutro bianco

Contenuto: follitropina alfa 75  
saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato  
sodio fosfato monobasico biidrato  
acido fosforico  
idrossido di sodio  
azoto

#### Fiala di solvente

Tipo: fiale in vetro neutro bianco

Contenuto: acqua per iniettabili 1 ml

**6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)**

GONAL-F® è presentato in contenitori monodose.

Per ridurre al minimo le potenziali perdite di FSH per assorbimento alla siringa, GONAL-F® dovrebbe preferibilmente essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ARES-SERONO (EUROPE) Ltd  
112 Harley Street  
LONDON W1N 1AF  
INGHILTERRA

**8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**

No. nel Registro Comunitario	Dosaggi e presentazione del prodotto medicinale
EU/1/95/001/009	150 IU - 1 fiala liof. + 1 fiala solv.
EU/1/95/001/010	150 IU - 3 fiale liof. + 3 fiale solv.
EU/1/95/001/011	150 IU - 5 fiale liof. + 5 fiale solv.
EU/1/95/001/012	150 IU - 10 fiale liof. + 10 fiale solv.
EU/1/95/001/013	150 IU - 1 flac. liof. + 1 fiala solv.
EU/1/95/001/014	150 IU - 3 flac. liof. + 3 fiale solv.
EU/1/95/001/015	150 IU - 5 flac. liof. + 5 fiale solv.
EU/1/95/001/016	150 IU - 10 flac. liof. + 10 fiale solv.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

20 Ottobre 1995.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

97A1499





## UNIVERSITÀ DI BARI

## Vacanza di un posto di professore universitario di ruolo di seconda fascia da coprire mediante trasferimento

Ai sensi e per gli effetti degli articoli 65, 66 e 93 del testo unico sull'istruzione superiore, approvato con regio decreto 31 agosto 1933, n. 1592, dell'art. 3 del decreto legislativo luogotenenziale 5 aprile 1945, n. 238, e della legge 24 dicembre 1993, n. 537, art. 5, comma 9, si comunica che presso la sottoindicata facoltà dell'Università degli studi di Bari è Vacante il seguente posto di professore universitario di ruolo di seconda fascia, per la disciplina sottospecificata, alla cui copertura la facoltà interessata intende provvedere mediante trasferimento:

Facoltà di scienze della formazione:

settore scientifico-disciplinare: Q05A «sociologia generale», disciplina «sociologia».

Gli aspiranti al trasferimento al posto di ruolo di seconda fascia anzidetto dovranno presentare le proprie domande direttamente al preside della facoltà interessata, entro trenta giorni dalla pubblicazione del presente avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

97A1502

## RETTIFICHE

AVVERTENZA. — L'avviso di rettifica dà notizia dell'avvenuta correzione di errori materiali contenuti nell'originale o nella copia del provvedimento inviato per la pubblicazione alla Gazzetta Ufficiale. L'errata-corrigere rimedia, invece, ad errori verificatisi nella stampa del provvedimento sulla Gazzetta Ufficiale. I relativi comunicati sono pubblicati ai sensi dell'art. 8 del decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 1985, n. 1092, e degli articoli 14, 15 e 18 del decreto del Presidente della Repubblica 14 marzo 1986, n. 217.

## ERRATA-CORRIGE

Comunicato relativo all'avviso del Ministero della sanità concernente: «Autorizzazioni alla produzione di specialità medicinali per uso umano presso officine di terzi». (Avviso pubblicato nella Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 300 del 23 dicembre 1996)

Nell'avviso citato in epigrafe, nella parte riguardante l'estratto del decreto del Ministero della sanità n. P.P.T. 1170 del 3 dicembre 1996, concernente la specialità medicinale BIMIXIN, alla pag. 89, seconda colonna, della suindicata Gazzetta Ufficiale, dove è scritto: «... sono effettuate presso l'officina farmaceutica della società Sanofi Winthrop, sita in Carrascal de Manique, Alcabideche, Cascais - Portogallo.», leggasi: «... sono effettuate anche presso l'officina farmaceutica della società Sanofi Winthrop, sita in Carrascal de Manique, Alcabideche, Cascais - Portogallo.».

97A1505

DOMENICO CORTESANI, direttore

FRANCESCO NOCITA, redattore  
ALFONSO ANDRIANI, vice redattore

Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.



\* 4 1 1 1 0 0 0 4 9 0 9 7 \*

L. 1.500